











**Glass fibers with increased biological compatibility.****Publication number:** EP0399320 (A1)**Publication date:** 1990-11-28**Inventor(s):** NYSSSEN PETER ROGER DIPL-ING [DE]; WAGNER WOLFRAM DR [DE]; CHRISTOPH GEERT DR [DE]**Applicant(s):** BAYER AG [DE]**Classification:****- international:** C03C13/06; C03C3/078; C03C13/00; C03C; C03C3/076; C03C13/00; (IPC1-7): C03C3/078; C03C13/00**- European:** C03C3/078; C03C13/00**Application number:** EP19900108992 19900512**Priority number(s):** DE19893917045 19890525**Also published as:** EP0399320 (B1) EP0399320 (B2) YU102190 (A1) SU1813077 (A3) NO902049 (A)

more &gt;&gt;

**Cited documents:** FR1149289 (A) WO8705007 (A1) US2308857 (A) EP0019600 (B1) EP0135449 (A1)

more &gt;&gt;

**Abstract of EP 0399320 (A1)**

The glass fibres, which have greatly reduced carcinogenicity, have a mean fibre diameter of <8  $\mu$  m, preferably <3  $\mu$  m, and more than 10% thereof have a diameter of <3  $\mu$  m. In addition, the glasses used to produce these fibres are characterised by the following compounds in the proportions indicated in mol%: 55 - 70% of SiO<sub>2</sub>, 0 - 5% of B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 0 - 3% of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 0 - 6% of TiO<sub>2</sub>, 0 - 2% of iron oxides, 0 - 5% of MgO, 8 - 24% of CaO, 10 - 20% of Na<sub>2</sub>O, 0 - 5% of K<sub>2</sub>O and 0 - 2% of fluoride. e

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide



Europäisches  
Patentamt  
European Patent  
Office  
Office européen  
des brevets

Description of EP0399320

Print

Copy

Contact Us

Close

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

### Glass fibers with increased biological compatibility

Since the end of the fifties years the carcinogenic effect of asbestos is detected. In younger time other research activities have guided to the finding that the Kanzerogenität is limited not only on asbestos, but that in principle fibrous types of dust, which are present in the form of elongated particles can set carcinogenic mechanisms of action on, which differs after the present conditions of the science significant from the Kanzerogenese of other chemical substances or ionizing radiation.

From reasons of the health and the industrial safety with the handling with fibrous types of dust there is a scientific recognized definition of a inhalierbaren fiber, which can be toxicological effective since the sixties years. This definition refers to one the bottom light microscope recognizable fiber with a geometric diameter of  $<3 \mu\text{m}$ , a length  $>5 \mu\text{m}$  and lengths/Durchmesser Verhältnis of more than 3:1. For this definition the knowledge of the carcinogenic effect of asbestos is the basis.

Artificial mineral fibers, like glass fibers, basalt fibers, Schlackenfasern and ceramic fibers, those among other things in the form of short fibers prepared will, can likewise bottom this definition fall. With many technical applications preferred such artificial mineral fibers (KMF) become smaller used; their geometric diameter still significant are as  $3 \mu\text{m}$ , e.g. so called micro glass fibers from C and E-glasses, which possess fiber diameters between  $0,1 \mu\text{m}$  and  $5 \mu\text{m}$ . Also KMF for isolation purposes, after prior art methods like e.g. Centrifuge basket procedures, centrifuge wheel procedures or blow moulding prepared became, exhibit portions of fibers with a fineness of less as  $3 \mu\text{m}$ , partial less than  $1 \mu\text{m}$ . The here mentioned fibers e.g. are. in [1] described. Such fibers are for the most diverse purposes of large technical and economical interest.

In the handling with and with the production of artificial mineral fibers fibers can be in the ambient air on the average more short and thinner as in the finished products. In [2] become transport mechanisms, distribution form and transformation of KMF types of dust shown. Here also indications become made over the exposure of lung-common fibers with the production and processing of KMF. Other informations can become also from [3] removed. Altogether today detailed findings are present due to the various world-wide scientific studies over the carcinogenic effect of KMF. Into considerations come among other things animal experimental studies, like inhalation tests, intratracheale and intraperitoneal experiments, as well as cellbiological and others in vitro studies. In summarized form such results in [4] discussed become. The carcinogenic effect becomes here by cooperation of the two subsequent factors certain:

1. by the fibrous form, e.g. the corresponding mentioned above definition
2. by the persistence (residence time) in the lung.

The most meaningful results in the comparison between natural and artificial mineral fibers result in the case of animal experiments with intraperitoneal or intrapleural administration of the types of dust, since here spontaneous Tumore induced to become to be able. In accordance with [5] and [6] a division of artificial mineral fibers becomes into carcinogenic and/or from the IARC. not carcinogenic made. From this artificial mineral fibers, like thin glass fibers, can be carcinogenic stone fibers and ceramic fibers apart from many kinds of asbestos. Thick glass fibers and inconsistent glass fibers are not carcinogenic. The resistance of KMF depends substantial on its chemical composition. The residence times in the lung (persistence) depends on the composition and the size of the fibrous types of dust.

The persistence will be the larger, the per high chemical resistance and the per large geometric diameters of the fiber is.

In [4] results of newer intraperitoneal experiments of shown KMF various in those the carcinogenic effect become, as basalt fibers and particular micro glass fibers unique detected is. Surprisingly also glass fibers, whose average fiber diameter is very many smaller as  $1 \mu\text{m}$ , are very carcinogenic. Known one is that such fibers possess an high

chemical resistance due to their glass compositions. Furthermore important reference points concerning the solubility of KMF in vivo and in vitro come out from [7]. The importance of the chemical composition for the cancer production becomes in [8] examined, according to which fibers, which became intense pretreated with an acidic one, possessed no more tumor-producing effect compared with untreated fibers.

It is a scientific justified that the carcinogenic effect depends on KMF to a considerable degree on the ability of the evacuation in the lung. This ability becomes in the following referred as "Lungenclearance". It becomes determined by bioassays. The Lungenclearance becomes certain by two factors

1. by the so called translocation, e.g. by macrophages and
2. by the solubility of the fiber.

With Inhalation experiments possibly still another alveolar Clearance is added. Clearance studies with rat lungs after Intratrachealer Instillation from fibers become in [9] described. For this also half lives of the Lungenclearance for various mineral fibers, in particular glass fibers, become indicated.

From this level of knowledge the invention proceeds. Object of the invention was the development of toxicological acceptable glass fibers, i.e. Glass fibers, which do not show carcinogenic potential.

This object becomes according to invention by glass fibers with the chemical composition and diameter characterisation dissolved indicated in the principal claim.

Preferred selection ranges are in the Unteransprüchen 2 and 3 indicated.

Glass fibers of this composition show an excellent physiological solubility. It was found that the physiological solubility accompanies with a good chemical solubility in acidic ones and bases.

Such glass fibers do not show carcinogenic potential compared with asbestos and glass fibers with according to invention a composition different of the teaching.

With the glass fibers according to claim 2 it was found that after a intratrachealen Instillation in rat lungs a decrease of the Faserzahl on the half of the origin number within less than 115 days made and that after an intraperitoneal Instillation in rat lungs after a time of 2 years a tumor rate of less than 10% is present. With the glass fibers of the composition according to claim 3 the half life amounted to only 42 days and after a time the tumor rate less than 5% measured by 2 years. Such glass fibers can become therefore as not carcinogenically classified.

#### Embodiments

##### Example 1

The study of the physiological compatibility in vivo (bio stability) glass fibers became A and B with in Fig. 1 represented output diameter distributions of prepared. The production became used in EP-A 279,286 described pulling nozzle procedures. The diameter distributions became measured with the help of a scanning electron microscope (REM). Die beiden Fasertypen A, B unterschieden sich nur hinsichtlich ihres mittleren Durchmessers. The chemical composition of the glasses was in both cases same:

SiO<sub>2</sub> = 60.7%; B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 3.3%; Na<sub>2</sub>O = 15.4%;  
Iron oxides = 0.2%; K<sub>2</sub>O = 0.7%; CaO = 16.5%;  
MgO = 3.2%. (All indications in weight percentage.)

As starting materials for the glass production become usually quartz sand, boric acid, dolomite, lime, soda, potash and if necessary different conventional raw materials like e.g. Cryolite, titanium dioxide and sodium fluoride used.

Agent of a measurer mill or a ball mill the fiber samples were then cut up and in each case 1 mg of the samples in water suspended, on a filter was absorbed and in the scanning electron microscope with 500 to 1500-facher magnification examined. A lengthening and a thick regulation of the single fiber made semiautomatically on the basis scanning electron microscopic images (REM) by means of diagram tablet and computer-aided data acquisition. From the lengthening and thickness distributions fiber volumes and Faserzahlen per Masseneinheit became certain. Special attention was given thereby to the fiber portion with a length larger as 5 µm, a diameter small as 3 µm and a length diameter ratio of larger as 3 as biological effective fibers. The test results are in the subsequent table shown.

<tb>< TABLE> Columns=10

<tb>

<tb> Head Col 1 AL=L: Sample

<tb> Head Col 2 tons of 4 AL=L: Fiber length [µm]

<tb> Head Col 5 tons of 7: Fiber diameter [µm]

<tb> Head Col 8: Fiber portion of % L >5 µm D <3 µm

<tb> Head Col 9: Volume [µm < 3>]

<tb> Head Col 10: Fasern/ng L >5 µm D <3 µm

```

<tb>
<tb> SubHead Col 1:
<tb> SubHead Col 2: 10%<
<tb> SubHead Col 3: 50%<
<tb> SubHead Col 4: 90%<
<tb> SubHead Col 5: 10%<
<tb> SubHead Col 6: 50%<
<tb> SubHead Col 7: 90%<
<tb> A< September> 4.3< September> 8.0< September> 18.3< September> 0.89 <September> 1.68<
September> 2.56< September> 80.7< September> 45 <September> 6,4. 10< 6>
<tb> B< September> 1.6< September> 4.6< September> 14.0< September> 0.26 <September> 0.48<
September> 0.88< September> 46.9< September> 3.2 <September> 58. 10< 6>
<tb>< /TABLE>

```

The single measured values of the fiber length and - thick lie with logarithmic application good approximation on a straight one (Fig. 2, 3); i.e. they obey a normal distribution.

In the subsequent table in each case the calculated number of the biological critical fibers per ng indicated is for a certain fiber class.

```

<tb>< TABLE> Columns=4
<tb>
<tb> Head Col 1: Sample
<tb> Head Col 2: Def. 1 L >3 mu m D <3 mu m L/D >3
<tb> Head Col 3: Def. 2 L >3 mu m D <1 mu m L/D >3
<tb> Head Col 4: Def. 3 L >3 mu m D <1 mu m L/D >5
<tb> A< September> 7.316< September> 0.623< September> 0,534
<tb> B< September> 85.119< September> 79.457< September> 75,834
<tb>< /TABLE>

```

The fiber samples A and B were instilliert in each case with 35 female Wistarratten with 2 mg fiber material of suspended in 0,4 ml physiological saline solution intratracheal. After 1 day, 1, 6, 12 and 24 months in each case 6 animals per group of fibers dissected, which prepares lungs, dried and with 300 DEG C were then plasmaverascht. Zur Abtrennung der Fasern von Salzbestandteilen wurde jeweils ein Teil der Lungenasche in 1N Salzsäure suspendiert und einige Minuten mit Ultraschall behandelt. The fibers became subsequent isolated on a filter. The so prepared fibers became examined just like the output fiber samples in the REM.

Additional one became with the help of the number of the measured fibers and evaluated images as well as the filter originally weighted-in quantity the Faserzahl per lung computational determined. The fiber mass became certain thereby from the middle fiber volume and the density. The evaluation is in the subsequent table shown.

```

<tb>< TABLE> Columns=8
<tb>
<tb> Head Col 1 AL=L: Sample
<tb> Head Col 2: Time [mon]
<tb> Head Col 3 ton of 4 AL=L: Fibers [10< 6> /Lunge]
<tb> Head Col 5 tons of 6: Fibers [L >5 mu m] [10< 6> /Lunge]
<tb> Head Col 7 tons of 8 AL=L: Fiber mass [mu g]
<tb>
<tb> SubHead Col 1:
<tb> SubHead Col 2:
<tb> SubHead Col 3: Agent
<tb> SubHead Col 4: Hr.
<tb> SubHead Col 5: Agent
<tb> SubHead Col 6: Hr.
<tb> SubHead Col 7: Agent
<tb> SubHead Col 8: Hr.
<tb> A< September> 1 T< September> 8.530< September> 1.381< September> 6.217 <September> 0.586<
September> 793.92< September> 168,60
<tb>< September> 1< September> 11.843< September> 1.754< September> 8.723 <September> 1.291<
September> 351.49< September> 70,43
<tb>< September> 6< September> 3.015< September> 0.316< September> 1.798 <September> 0.309<
September> 66.12< September> 28,22
<tb>< September> 12< September> 0.843< September> 0.169< September> 0.660 <September> 0.132<
September> 19.79< September> 5,80
<tb>< September> 24< September> 0.077< September> 0.002< September> 0.064 <September> 0.009<
September> 5.64< September> 2,20
<tb> B< September> 1 day< September> 110.380< September> 15.188 <September> 44.141< September>
13.317< September> 649.59< September> 166,41
<tb>< September> 1< September> 59.758< September> 5.774< September> 27.003 <September> 5.729<
September> 265.84< September> 24,29
<tb>< September> 6< September> 4.175< September> 1.626< September> 1.551 <September> 0.781<
September> 17.69< September> 7,42
<tb>< September> 12< September> 0.120< September> 0.037< September> 0.065 <September> 0.010<

```

September> 5.09< September> 3,07  
 <tb>< September> 24< September> 0.022< September> 0.007< September> 0.010 <September> 0.004<  
 September> 0.17< September> 0,18  
 <tb>< /TABLE>

From these studies it becomes clearer that both the number and the measures of the fibers become rapid degraded (good Lungenclearance). With a computational approach of kinetics 1. So called half lives result order for the Lungenclearance, within which either the number or the measures of the fibers dropped on the half of the original value. The so calculated half lives in days are meant with the fact assembled, whereby on the right of and left of the average 95% ige random confidence values stand in each case, "random confidence value of 95%" in the subsequent table that on the right of or left from the average standing half life with a probability of 5% arises in each case.

<tb>< TABLE> Columns=10  
 <tb>  
 <tb> Head Col 1 AL=L: Sample  
 <tb> Head Col 2 tons of 4 AL=L: Faserzahl > Agent <  
 <tb> Head Col 5 tons of 7 AL=L: Faserzahl [L >5 mu m] > Agent <  
 <tb> Head Col 8 tons of 10 AL=L: Fiber mass > Agent <  
 <tb> A< September> 96< September> 102< September> 109< September> 98< September> 106< September> 115< September> 88< September> 106< September> 133  
 <tb> B< September> 35< September> 37< September> 39< September> 36< September> 39< September> 42< September> 42< September> 51< September> 65  
 <tb>< /TABLE>

A comparison with to the state of the art in [9] indicated half lives for KMF of other chemical compositions is in the subsequent table assembled. Since with removing fiber diameter the theoretical half life must become smaller, an absolute comparison of the Lungenclearance is only with consideration medianen of the fiber diameter possible. This is achieved by the value - measured half life related to median value of the diameter -, indicated in the table. The large difference of the fiber samples A and B to in [9] represented values is apparent.

<tb>< TABLE> Columns=4  
 <tb>  
 <tb> Head Col 1: Fiber  
 <tb> Head Col 2: dF50 mu m  
 <tb> Head Col 3: Half life after Faserzahl (L >5 mu m) [of days]  
 <tb> Head Col 4: Halbwertszeit/dF50 (L >5 mu m) [days mu m]  
 <tb> A< September> 1.55< September> 106< September> 68  
 <tb> B< September> 0.6< September> 39< September> 65  
 <tb> Crokydolite< September> 0.15< September> 1000< September> 6667  
 <tb>  
 <tb> SubHead Col 1: Glass fiber  
 <tb> 104/E< September> 0.1< September> 55< September> 550  
 <tb> 104/475< September> 0.18< September> 3500< September> 19444  
 <tb> 104/753< September> 0.20< September> 165< September> 825  
 <tb> glass wool< September> 0.91< September> 272< September> 299  
 <tb> rock wool< September> 1.8< September> 283< September> 157  
 <tb> ceramic(s) wool< September> 0.8< September> 780< September> 975  
 <tb>< /TABLE>

From [4] and [10] the actual induced tumor rates can become after intraperitoneal injection removed.

<tb>< TABLE> Columns=3  
 <tb>  
 <tb> Head Col 1: Fiber  
 <tb> Head Col 2: Tumor rate [%]  
 <tb> Head Col 3: dF50  
 <tb> Crokydolite< September> 56.3 - 87.5< September> 0,2  
 <tb> Chrysotil< September> 33 - 83< September> 0.03 - 0,11  
 <tb> Glasfaser104/475< September> 64< September> 0,15  
 <tb> basalt fiber< September> 57< September> 1,1  
 <tb> ceramic fiber< September> 70< September> 0,89  
 <tb>< /TABLE>

The results show unique that artificial and natural mineral fibers with an high half life of the Lungenclearance possess an high carcinogenic potential with high fiber refinement (high value of Halbwertszeit/dF50). The carcinogenic potential is thereby the large, the per large relative, on the diameter based, half life is.

#### Example 2

A fiber sample C, their diameter distribution in Fig. 1 shown is, became likewise prepared in the blowing nozzle procedure in accordance with EP-A-279 286 with the subsequent chemical composition:  
 SiO2 = 58.5%; B2O3 = 11.0%; Na2O = 9.8%; Al2O3 = 5.8%; Iron oxides = 0.1%; BaO = 5.0%; ZnO = 3.9%; K2O = 2.90%; CaO = 3.0%.

After grinding the analogous fiber measured values subsequent to example 1 resulted:

```
<tb>< TABLE> Columns=10
<tb>
<tb> Head Col 1 AL=L: Sample
<tb> Head Col 2 tons of 4 AL=L: Fiber length [ $\mu$  m]
<tb> Head Col 5 tons of 7: Fiber diameter [ $\mu$  m]
<tb> Head Col 8: Fiber portion [of %] L >5  $\mu$  m D <3  $\mu$  m
<tb> Head Col 9: Volume [ $\mu$  m < 3>]
<tb> Head Col 10: Fasern/g L >5  $\mu$  m D <3  $\mu$  m
<tb>
<tb> SubHead Col 1:
<tb> SubHead Col 2: 10%<
<tb> SubHead Col 3: 50%<
<tb> SubHead Col 4: 90%<
<tb> SubHead Col 5: 10%<
<tb> SubHead Col 6: 50%<
<tb> SubHead Col 7: 90%<
<tb> C< September> 1.3< September> 5.6< September> 31.5< September> 0.15 <September> 0.39<
September> 0.98< September> 52.5< September> 21< September> 9.4,10< 6>
<tb>< /TABLE>
```

In the subsequent table in each case the calculated number of the biological critical fibers is indicated for a certain fiber class:

```
<tb>< TABLE> Columns=4
<tb>
<tb> Head Col 1: Sample
<tb> Head Col 2: Def. 1 L >3  $\mu$  m D <3  $\mu$  m L/D >3
<tb> Head Col 3: Def. 2 L >3  $\mu$  m D <1  $\mu$  m L/D >3
<tb> Head Col 4: Def. 3 L >3  $\mu$  m D <1  $\mu$  m L/D >5
<tb> C< September> 11.475< September> 9.734< September> 9,734
<tb>< /TABLE>
```

Subsequent ones were instilled these fibers again in 35 Wistar rats intratracheally. Just like in example 1 then the fiber samples became after 1 day, 1, 6, 12 and 24 months isolated and examined concerning the lung clearance. The test results are in the subsequent table shown.

```
<tb>< TABLE> Columns=8
<tb>
<tb> Head Col 1 AL=L: Sample
<tb> Head Col 2: Time [Mon]
<tb> Head Col 3 tons of 4 AL=L: Fibers [10< 6> /Lunge]
<tb> Head Col 5 tons of 6: Fibers [L >5  $\mu$  m] [10< 6> /Lunge]
<tb> Head Col 7 tons of 8 AL=L: Fiber mass [ $\mu$  g]
<tb>
<tb> SubHead Col 1:
<tb> SubHead Col 2:
<tb> SubHead Col 3: Agent
<tb> SubHead Col 4: Hr.
<tb> SubHead Col 5: Agent
<tb> SubHead Col 6: Hr.
<tb> SubHead Col 7: Agent
<tb> SubHead Col 8: Hr.
<tb> C< September> 1 day< September> 51.130< September> 15.561< September> 32.091 <September>
10.742< September> 994.50< September> 195,88
<tb>< September> 1< September> 62.712< September> 16.027< September> 38.820 <September> 13.177<
September> 1039.20< September> 409,17
<tb>< September> 6< September> 21.698< September> 4.264< September> 11.778 <September> 3.920<
September> 340.88< September> 139,14
<tb>< September> 12< September> 10.474< September> 1.208< September> 7.231 <September> 0.522<
September> 215.80< September> 3,97
<tb>< September> 24< September> 7.077< September> 2.181< September> 5.011 <September> 1.737<
September> 200.30< September> 29,89
<tb>< /TABLE>
```

Compared with example 1 the fibers in number and mass become significantly slowly degraded. Like that in particular the decrease between 12 and 24 months is very small, which is probably due to a high resistance of these fibers due to its chemical composition.

The half lives calculated from the data of the preceding table arise as follows:

```
<tb>< TABLE> Columns=10
<tb>
<tb> Head Col 1 AL=L: Sample
<tb> Head Col 2 tons of 4 AL=L: Faserzahl > Agent <
```

<tb> Head Col 5 tons of 7 AL=L: Faserzahl [L >5  $\mu$  m] > Agent <  
 <tb> Head Col 8 tons of 10 AL=L: Fiber mass > Agent <  
 <tb> C< September> 184< September> 233< September> 317< September> 190< September> 254<  
 September> 380< September> 213< September> 306< September> 542  
 <tb>< /TABLE>

#### Measurement of the tumor rates

With the fibers in accordance with the embodiments 1 and 2 became the tumor rates systematic examined. For this purpose in Wistarratten the injected intraperitoneal in the embodiments 1 and 2 described fiber samples A, B and C and the tumor rate became after a time of 2 years examined. The sample preparation made through meals of the output fiber samples by means of measurer and ball mill. The size distributions of the so recovered fiber samples are apparent from the subsequent table:

<tb>< TABLE> Columns=7  
 <tb>  
 <tb> Head Col 1 AL=L: Sample  
 <tb> Head Col 2 tons of 4: Fiber length [ $\mu$  m]  
 <tb> Head Col 5 tons of 7: Fiber diameter [ $\mu$  m]  
 <tb>  
 <tb> SubHead Col 1:  
 <tb> SubHead Col 2: 10%<  
 <tb> SubHead Col 3: 50%<  
 <tb> SubHead Col 4: 90%<  
 <tb> SubHead Col 5: 10%<  
 <tb> SubHead Col 6: 50%<  
 <tb> SubHead Col 7: 90%<  
 <tb> A1< September> 4.1< September> 7.7< September> 18.0< September> 0.88 <September> 1.67<  
 September> 2,57  
 <tb> a2< September> 4.1< September> 7.7< September> 18.0< September> 0.88 <September> 1.67<  
 September> 2,57  
 <tb> B1< September> 1.4< September> 4.4< September> 14.1< September> 0.25 <September> 0.47<  
 September> 0,90  
 <tb> B2< September> 1.4< September> 4.4< September> 14.1< September> 0.25 <September> 0.47<  
 September> 0,90  
 <tb> c1< September> 1.2< September> 5.5< September> 32.1< September> 0.14 <September> 0.38<  
 September> 0,99  
 <tb> C2< September> 1.2< September> 5.5< September> 32.1< September> 0.14 <September> 0.38<  
 September> 0,99  
 <tb>< /TABLE>

The fiber samples became intraperitoneal injected in form of a suspension in 2 ml NaCl solution in various doses, whereby one became if possible high number at critical fibers with >a length 5  $\mu$  m desired, around the tumor-producing effect reinforced. The test results measured after a duration of test of 2 years are in the subsequent table assembled:

<tb>< TABLE> Columns=6  
 <tb>  
 <tb> Head Col 1 AL=L: Sample  
 <tb> Head Col 2 tons of 3: Dose intraperitoneal  
 <tb> Head Col 4: Number of animals  
 <tb> Head Col 5: Animals with tumors  
 <tb> Head Col 6: Tumor rate [%]  
 <tb>  
 <tb> SubHead Col 1:  
 <tb> SubHead Col 2: [mg]  
 <tb> SubHead Col 3: Faserzahl [L >5  $\mu$  m] \* 10< 6>  
 <tb> A1< September> 1 x 20< September> 144< September> 48< September> 0< September> 0  
 <tb> a2< September> 3 x 20< September> 432< September> 48< September> 0< September> 0  
 <tb> B1< September> 1 x 6.7< September> 395< September> 48< September> 0< September> 0  
 <tb> B2< September> 1 x 20< September> 1180< September> 47< September> 0< September> 0  
 <tb> c1< September> 1 x 6.7< September> 66< September> 48< September> 14< September> 29,2  
 <tb> C2< September> 1 x 20< September> 196< September> 48< September> 25< September> 52,1  
 <tb>< /TABLE>

Despite that relative small number at critical fibers (L >5  $\mu$  m) that the fiber is carcinogenic C strong, during with the samples A, B Kanzerogenität found does not show up will could. It results that 2 results for the Lungenclearance with the Kanzerogenitätsergebnissen unique, represented in the examples 1 and, correlate.

#### Measurement of the acid resistance

The study of the chemical resistance glass fibers of the composition became electron microscopic after example 1 with middle, (rem measurement) certain fiber diameter sulfuric acid iger of 0,5  $\mu$  m in 37% with room temperature

and/or. 60 DEG C after the subsequent prescription treated:

First the glass fibers in a circulating air oven, which can be examined, became dried with 110 DEG C up to the constant weight. After cooling and conditioning in a desiccator 2.0 g glass fibers became exact weighed, in 250 ml teflon Erlenmeyer flasks a given and a subsequent with the 100-fachen amount by weight 37% iger sulfuric acid offset. Then the samples which can be examined became on the respective inspection temperature heated and during the treatment time on this temperature with a deviation of 1 DEG C maintained.

After this heating the glass fiber of the sulfuric acid solution became removed, into a before exact balanced glass frit of the porosity No. 4 given and then water up to the neutrality of the filtrate running off rinsed, demineralized with 5 l. Subsequent one became the glass fiber sample 4 hours with 110 DEG C dried and then after cooling and conditioning in the desiccator balanced. In the appended tables the respective weight loss in weight percentage is indicated.

a) Treatment in 37% of iger sulfuric acid with room temperature

Weight loss after residence time in hours:

```
<tb>< TABLE> Columns=2
<tb>
<tb> Head Col 1: Residence time [h]
<tb> Head Col 2: Weight loss [%]
<tb> <SEPTEMBER> 1< SEPTEMBER> 3,9
<tb>< September> 2< September> 4,0
<tb>< September> 4< September> 7,1
<tb>< September> 8< September> 11,8
<tb>< September> 16< September> 16,0
<tb>< September> 24< September> 17,1
<tb>< September> 48< September> 19,1
<tb>< September> 72< September> 17,8
<tb>< /TABLE>
<tb>< TABLE> Columns=2
<tb>
<tb>: b) Treatment in 37% iger H2SO4 with 60 DEG C
<tb>
<tb> Head Col 1: Residence time [h]
<tb> Head Col 2: Weight loss [%]
<tb> <SEPTEMBER> 1< SEPTEMBER> 20,8
<tb>< September> 2< September> 20,4
<tb>< September> 4< September> 22,1
<tb>< September> 8< September> 22,8
<tb>< September> 16< September> 24,1
<tb>< September> 24< September> 26,4
<tb>< September> 48< September> 22,7
<tb>< September> 72< September> 25,8
<tb>< /TABLE>
```

Measurement of the alkali resistance

Glass fibers of the composition after example 1 with a middle, electron microscopically certain fiber diameter of 2,0  $\mu$  m become analogous methods in aqueous 0.1 N NaOH solution, described with the examination on acid resistance, with room temperature and/or. 60 DEG C treated. The respective weight loss after different treatment times is in the appended tables indicated:

```
<tb>< TABLE> Columns=2
<tb>
<tb>: a) Treatment in 0,1 N NaOH solution with room temperature
<tb>
<tb> Head Col 1: Residence time [h]
<tb> Head Col 2: Weight loss [%]
<tb> <SEPTEMBER> 1< SEPTEMBER> 2,1
<tb>< September> 2< September> 2,3
<tb>< September> 4< September> 3,1
<tb>< September> 8< September> 3,0
<tb>< September> 16< September> 4,7
<tb>< September> 24< September> 5,9
<tb>< September> 48< September> 8,8
<tb>< September> 72< September> 11,1
<tb>< /TABLE>
<tb>< TABLE> Columns=2
```



<tb>  
<tb>: b) Treatment in 0,1 N NaOH solution with 60 DEG C  
<tb>  
<tb> Head Col 1: Residence time [h]  
<tb> Head Col 2: Weight loss [%]  
<tb> <SEPTEMBER> 1< SEPTEMBER> 5,6  
<tb>< September> 2< September> 13,4  
<tb>< September> 4< September> 17,1  
<tb>< September> 8< September> 26,8  
<tb>< September> 16< September> 38,2  
<tb>< September> 24< September> 34,5  
<tb>< September> 48< September> 36,9  
<tb>< September> 72< September> 41,1  
<tb>< /TABLE>

#### Bibliography

- [1] Poeschel, E. and A. Köhling: Asbestos substitute catalog Bd. 1, fiber and fillers, Berlin: Federal environmental office 1985
- [2] WHO, international programmes OF chemical safety draft environmental health criteria for one larva mineral of fever, Nov. 1986
- [3] International symposium OF one larva mineral Fibres into the Working Environment WHO, October. 1986
- [4] Pott, F.: The carcinogenic effect of inorganic fibers in the animal experiment - data and evaluation; Environmental sanitation, Bd. 20, Institut for environmental sanitation Duesseldorf, Jahresbericht 1987/88
- [5] WHO, Asbestos and OTHER natural mineral of fibres; Environmental health criteria 53 - gene EH: WHO 1986
- [6] IARC Monographs: One larva mineral of fibres and radon, volume. 43 - Lyon, international Agency OF Research on CAN cerium 1988
- [7] Line-more woven, J.P.: Solubility OF of fibres in vitro and in vivo; Biological effects OF one larva mineral of fibres, Copenhagen, 1982
- [8] Davis, J.M.G.: A review OF experimental evidence for the carcinogenicity OF one larva vitreous fibres, Scand. J. Work Environ. Health 12, Suppl. 1 (1986) 12-17
- [9] Bell man, B., H. Muhle et al.: Persistance OF one larva mineral of fibres and Asbestos In advice lungs to. Occup. Hyg. Volume. 31, 1987
- [10] Pott, F. et al.: Carcinogenicity of studies on of fibres, metal compounds and some OTHER dusts in advice Exp. Pathol. 32, 129-152, 1987



Europäisches  
Patentamt  
European Patent  
Office  
Office européen  
des brevets

[Claims of EP0399320](#)[Print](#)[Copy](#)[Contact Us](#)[Close](#)

## Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

1. Glass fibers with increased biological compatibility, characterised in that the fibers an average diameter  $< 8 \mu\text{m}$ , preferably  $< 3 \mu\text{m}$  and a portion of more than 10% with a diameter  $< 3 \mu\text{m}$ , exhibit and that the glasses used to the production of the fibers the subsequent compounds with in mol % indicated portions contain:

$\text{SiO}_2$  55 - 70 vorzugsweise 58 - 65

$\text{B}_2\text{O}_3$  0.5 preferably 0.4

$\text{Al}_2\text{O}_3$  0.3 preferably 0.1

$\text{TiO}_2$  0.6 preferably 0.3

Iron oxides 0.2 preferably 0.1

$\text{MgO}$  0.5 preferably 1 - 4

$\text{CaO}$  8 - 24 preferably 12 - 20

$\text{Na}_2\text{O}$  10 - 20 preferably 12 - 18

$\text{K}_2\text{O}$  0.5 preferably 0.2 - 3

Fluoride 0.2 preferably 0.1

2. Glass fibers according to claim 1, characterized by an average fiber diameter  $< 2.0 \mu\text{m}$  and the subsequent additional conditions for the molar proportions of  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CaO}$  and  $\text{Na}_2\text{O}$ :

$\text{Al}_2\text{O}_3 < 1 \text{ mol } \%$

$\text{B}_2\text{O}_3 < 4 \text{ mol } \%$

$\text{CaO} > 11 \text{ mol } \%$

$\text{Na}_2\text{O} > 4 \text{ mol } \%$

3. Glass fibers according to claim 2, characterized by an average fiber diameter  $< 1.0 \mu\text{m}$  and by portions of  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{BaO}$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{SrO}$ ,  $\text{ZrO}_2 < 1 \text{ mol } \%$ .

▲ top

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 399 320  
A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **90108992.0**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C03C 13/00, C03C 3/078**

(22) Anmeldetag: **12.05.90**

(30) Priorität: **25.05.89 DE 3917045**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**28.11.90 Patentblatt 90/48**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE**

(71) Anmelder: **BAYER AG**

**D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)**

(72) Erfinder: **Nyssen, Peter Roger, Dipl.-Ing.**  
**Magnolienstrasse 6**  
**D-4047 Dormagen 11(DE)**  
Erfinder: **Wagner, Wolfram, Dr.**  
**Zeisigstrasse 9**  
**D-4047 Dormagen 1(DE)**  
Erfinder: **Christoph, Geert, Dr.**  
**Wiedstrasse 4**  
**D-4047 Dormagen 1(DE)**

(54) **Glasfasern mit erhöhter biologischer Verträglichkeit.**

(57) Die Glasfasern, die sich durch eine stark reduzierte Kanzerogenität auszeichnen, besitzen einen mittleren Faserdurchmesser  $< 8 \mu\text{m}$ , vorzugsweise  $< 3 \mu\text{m}$ , und einen Anteil von mehr als 10 % mit einem Durchmesser  $< 3 \mu\text{m}$ . Außerdem sind die zur Herstellung dieser Fasern verwendeten Gläser durch folgende Verbindungen mit den in Mol-% angegebenen Anteilen gekennzeichnet:

55 - 70 %  $\text{SiO}_2$ ,  
0 - 5 %  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  
0 - 3 %  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  
0 - 6 %  $\text{TiO}_2$ ,  
0 - 2 % Eisenoxide,  
0 - 5 %  $\text{MgO}$ ,  
8 - 24 %  $\text{CaO}$ ,  
10 - 20 %  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  
0 - 5 %  $\text{K}_2\text{O}$  und  
0 - 2 % Fluorid.

**EP 0 399 320 A1**

## Glasfasern mit erhöhter biologischer Verträglichkeit

Seit dem Ende der fünfziger Jahre ist die krebserzeugende Wirkung von Asbest nachgewiesen. In jüngerer Zeit haben weitere Forschungsaktivitäten zu der Erkenntnis geführt, daß die Kanzerogenität nicht nur auf Asbest beschränkt ist, sondern daß grundsätzlich faserige Stäube, die in der Form von langgestreckten Partikeln vorliegen, krebserzeugende Wirkungsmechanismen in Gang setzen können, die sich nach dem heutigen Stand der Wissenschaft deutlich von der Kanzerogenese anderer chemischer Substanzen oder ionisierender Strahlung unterscheiden.

Aus Gründen des Gesundheits- und Arbeitsschutzes beim Umgang mit faserigen Stäuben gibt es seit den sechziger Jahren eine wissenschaftlich anerkannte Definition einer inhalierbaren Faser, die toxikologisch wirksam sein kann. Diese Definition bezieht sich auf eine unter dem Lichtmikroskop erkennbare Faser mit einem geometrischen Durchmesser von  $<3\ \mu\text{m}$ , einer Länge  $>5\ \mu\text{m}$  und einem Längen/Durchmesser Verhältnis von mehr als 3:1. Für diese Definition liegen die Kenntnisse der krebserzeugenden Wirkung von Asbest zugrunde.

Künstliche Mineralfasern, wie Glasfasern, Basaltfasern, Schlackenfasern und Keramikfasern, die u.a. in Form von Kurzfasern hergestellt werden, können ebenfalls unter diese Definition fallen. Bei vielen technischen Anwendungen werden bevorzugt solche künstlichen Mineralfasern (KMF) eingesetzt, deren geometrischer Durchmesser noch deutlich kleiner ist als  $3\ \mu\text{m}$ , z.B. sogenannte Mikroglasfasern aus C- und E-Gläsern, die Faserdurchmesser zwischen  $0,1\ \mu\text{m}$  und  $5\ \mu\text{m}$  besitzen. Auch KMF für Isolationszwecke, die nach bekannten Verfahren wie z.B. Schleuderkorbverfahren, Schleuderradverfahren oder Blasverfahren hergestellt wurden, weisen Anteile von Fasern mit einer Feinheit von weniger als  $3\ \mu\text{m}$ , teilweise weniger als  $1\ \mu\text{m}$ , auf. Die hier erwähnten Fasern sind z.B. in [1] beschrieben. Solche Fasern sind für die verschiedensten Zwecke von großem technischen und wirtschaftlichen Interesse.

Im Umgang mit und bei der Herstellung von künstlichen Mineralfasern können Fasern in der Umgebungsluft im Mittel kürzer und dünner sein als in den Fertigprodukten. In [2] werden Transportmechanismen, Verteilungsform und Transformation von KMF-Stäuben dargestellt. Hier werden auch Angaben gemacht über die Exposition von lungengängigen Fasern bei der Herstellung und Verarbeitung von KMF. Weitere Informationen können auch aus [3] entnommen werden. Insgesamt liegen heute aufgrund der vielfältigen weltweiten wissenschaftlichen Untersuchungen über die krebserzeugende Wirkung von KMF detaillierte Erkenntnisse vor. In Betracht kommen u.a. tierexperimentelle Untersuchungen, wie Inhalationstests, intratracheale und intraperitoneale Experimente, sowie zellbiologische und andere in vitro-Studien. In zusammengefaßter Form werden solche Ergebnisse in [4] diskutiert. Die krebserzeugende Wirkung wird hier durch das Zusammenwirken der beiden folgenden Faktoren bestimmt:

1. durch die faserige Form, z.B. entsprechend der oben erwähnten Definition
2. durch die Persistenz (Verweildauer) in der Lunge.

Die aussagekräftigsten Ergebnisse im Vergleich zwischen natürlichen und künstlichen Mineralfasern ergeben sich bei Tierexperimenten mit intraperitonealer oder intrapleuraler Verabreichung der Stäube, da hierbei Spontan-Tumore induziert werden können. Gemäß [5] und [6] wird vom IARC eine Einteilung von künstlichen Mineralfasern in krebserzeugende bzw. nicht krebserzeugende vorgenommen. Hiernach können neben vielen Asbestarten künstliche Mineralfasern, wie dünne Glasfasern, Steinfasern und Keramikfasern krebserzeugend sein. Nicht krebserzeugend sind dicke Glasfasern und unbeständige Glasfasern. Die Beständigkeit von KMF hängt wesentlich von ihrer chemischen Zusammensetzung ab. Die Verweildauer in der Lunge (Persistenz) hängt von der Zusammensetzung und der Größe der faserigen Stäube ab.

Die Persistenz wird umso größer sein, je höher die chemische Beständigkeit und je größer der geometrische Durchmesser der Faser ist.

In [4] werden Ergebnisse neuerer Intraperitoneal-Experimente dargestellt, in denen die krebserzeugende Wirkung verschiedener KMF, wie Basaltfasern und spezielle Mikroglasfasern eindeutig nachgewiesen ist. Überraschenderweise sind auch Glasfasern, deren mittlerer Faserdurchmesser sehr viel kleiner als  $1\ \mu\text{m}$  ist, sehr kanzerogen. Bekannt ist, daß solche Fasern aufgrund ihrer Glaszusammensetzungen eine hohe chemische Beständigkeit besitzen. Wichtige Anhaltspunkte bezüglich der Löslichkeit von KMF in vivo und in vitro gehen ferner aus [7] hervor. Die Bedeutung der chemischen Zusammensetzung für die Krebserzeugung wird in [8] untersucht, wonach Fasern, die intensiv mit einer Säure vorbehandelt wurden, keine tumor erzeugende Wirkung mehr besaßen im Vergleich zu unbehandelten Fasern.

Es ist wissenschaftlich begründet, daß die krebserzeugende Wirkung von KMF in hohem Maße von der Fähigkeit des Abtransportes in der Lunge abhängt. Diese Fähigkeit wird im folgenden als "Lungenclearance" bezeichnet. Sie wird durch Tierversuche ermittelt. Die Lungenclearance wird durch zwei Faktoren bestimmt und zwar

1. durch die sogenannte Translokation, z.B. durch Makrophagen und
2. durch die Löslichkeit der Faser.

Bei Inhalationsexperimenten kommt möglicherweise noch eine alveoläre Clearance hinzu. Clearance-Untersuchungen bei Rattenlungen nach intratrachealer Instillation von Fasern werden in [9] beschrieben. Hierfür werden auch Halbwertszeiten der Lungenclearance für verschiedene Mineralfasern, insbesondere Glasfasern, angegeben.

Von diesem Kenntnisstand geht die Erfindung aus. Ziel der Erfindung war die Entwicklung von toxikologisch unbedenklichen Glasfasern, d.h. Glasfasern, die kein kanzerogenes Potential zeigen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Glasfasern mit der im Hauptanspruch angegebenen chemischen Zusammensetzung und Durchmessercharakterisierung gelöst.

Bevorzugte Auswahlbereiche sind in den Unteransprüchen 2 und 3 angegeben.

Glasfasern dieser Zusammensetzung zeigen eine hervorragende physiologische Löslichkeit. Es wurde gefunden, daß die physiologische Löslichkeit mit einer guten chemischen Löslichkeit in Säuren und Basen einhergeht.

Solche Glasfasern zeigen im Vergleich zu Asbest und Glasfasern mit einer von der erfindungsgemäßen Lehre abweichenden Zusammensetzung kein kanzerogenes Potential.

Bei den Glasfasern nach Anspruch 2 wurde gefunden, daß nach einer intratrachealen Instillation in Rattenlungen eine Abnahme der Faserzahl auf die Hälfte der Ursprungszahl innerhalb von weniger als 115 Tagen erfolgt und daß nach einer intraperitonealen Instillation in Rattenlungen nach einer Zeit von 2 Jahren eine Tumorratenrate von weniger als 10 % vorliegt. Bei den Glasfasern der Zusammensetzung nach Anspruch 3 betrug die Halbwertszeit nur noch 42 Tage und die nach einer Zeit von 2 Jahren gemessene Tumorratenrate weniger als 5 %. Solche Glasfasern können daher als nicht kanzerogen eingestuft werden.

## 25 Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1

Zur Untersuchung der physiologischen Verträglichkeit in vivo (Biobeständigkeit) wurden Glasfasern A und B mit den in Fig. 1 dargestellten Ausgangsdurchmesser-Verteilungen hergestellt. Zur Herstellung wurde das in EP-A 279 286 beschriebene Ziehdiisenverfahren verwendet. Die Durchmesser-Verteilungen wurden mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops (REM) gemessen. Die beiden Fasertypen A, B unterschieden sich nur hinsichtlich ihres mittleren Durchmessers. Die chemische Zusammensetzung der Gläser war in beiden Fällen gleich:

$\text{SiO}_2 = 60,7 \%$ ;  $\text{B}_2\text{O}_3 = 3,3 \%$ ;  $\text{Na}_2\text{O} = 15,4 \%$ ;  
Eisenoxide =  $0,2 \%$ ;  $\text{K}_2\text{O} = 0,7 \%$ ;  $\text{CaO} = 16,5 \%$ ;  
 $\text{MgO} = 3,2 \%$ . (Alle Angaben in Gewichtsprozent.)

Als Ausgangsmaterialien für die Glasherstellung werden üblicherweise Quarzsand, Borsäure, Dolomit, Kalk, Soda, Pottasche und gegebenenfalls andere übliche Rohstoffe wie z.B. Kryolith, Titandioxid und Natriumfluorid benutzt.

Mittels einer Messermühle oder einer Kugelmühle wurden die Faserproben dann zerkleinert und jeweils 1 mg der Proben in Wasser suspendiert, auf ein Filter aufgesaugt und im Rasterelektronenmikroskop bei 500 bis 1500-facher Vergrößerung untersucht. Eine Längen- und Dickenbestimmung der Einzelfaser erfolgte halbautomatisch anhand rasterelektronenmikroskopischer Bilder (REM) mittels Grafiktableau und rechnergestützter Datenerfassung. Aus den Längen- und Dickenverteilungen wurden Faservolumina und Faserzahlen pro Masseneinheit bestimmt. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei dem Faseranteil mit einer Länge größer als  $5 \mu\text{m}$ , einem Durchmesser kleiner als  $3 \mu\text{m}$  und einem Längen-Durchmesser-Verhältnis von größer als 3 als biologisch wirksame Fasern geschenkt. Die Untersuchungsergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Probe	Faserlänge [ $\mu\text{m}$ ]			Faserdurchmesser [ $\mu\text{m}$ ]			Faseranteil % L > 5 $\mu\text{m}$ D < 3 $\mu\text{m}$	Volumen [ $\mu\text{m}^3$ ]	Fasern/ng L > 5 $\mu\text{m}$ D < 3 $\mu\text{m}$
	10 %<	50 %<	90 %<	10 %<	50 %<	90 %<			
A	4,3	8,0	18,3	0,89	1,68	2,56	80,7	45	$6,4 \cdot 10^6$
B	1,6	4,6	14,0	0,26	0,48	0,88	46,9	3,2	$58 \cdot 10^6$

Die Einzelmeßwerte der Faserlänge und -dicke liegen bei logarithmischer Auftragung guter Näherung auf einer Geraden (Fig. 2, 3); d.h. sie gehorchen einer Normalverteilung.

In der nachfolgenden Tabelle ist jeweils für eine bestimmte Faserklasse die berechnete Zahl der biologisch kritischen Fasern pro ng angegeben.

Probe	Def. 1 L > 3 $\mu\text{m}$ D < 3 $\mu\text{m}$ L/D > 3	Def. 2 L > 3 $\mu\text{m}$ D < 1 $\mu\text{m}$ L/D > 3	Def. 3 L > 3 $\mu\text{m}$ D < 1 $\mu\text{m}$ L/D > 5
A	7,316	0,623	0,534
B	85,119	79,457	75,834

Die Faserproben A und B wurden jeweils bei 35 weiblichen Wistarratten mit 2 mg Fasermaterial suspendiert in 0,4 ml physiologischer Kochsalzlösung intratracheal instilliert. Nach 1 Tag, 1, 6, 12 und 24 Monaten wurden dann jeweils 6 Tiere pro Fasergruppe seziiert, die Lungen herauspräpariert, getrocknet und bei 300 °C plasmaverascht. Zur Abtrennung der Fasern von Salzbestandteilen wurde jeweils ein Teil der Lungenasche in 1N Salzsäure suspendiert und einige Minuten mit Ultraschall behandelt. Die Fasern wurden anschließend auf einen Filter isoliert. Die so präparierten Fasern wurden ebenso wie die Ausgangsfaserproben im REM untersucht.

Zusätzlich wurde mit Hilfe der Zahl der ausgemessenen Fasern und ausgewerteten Bilder sowie der Filtereinwaage die Faserzahl pro Lunge rechnerisch ermittelt. Die Fasermasse wurde dabei aus dem mittleren Faservolumen und der Dichte bestimmt. Die Auswertung ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Probe	Zeit [mon]	Fasern [ $10^6$ /Lunge]		Fasern [L > 5 $\mu\text{m}$ ] [ $10^6$ /Lunge]		Fasermasse [ $\mu\text{g}$ ]	
		Mittel	Std.	Mittel	Std.	Mittel	Std.
A	1 T	8,530	1,381	6,217	0,586	793,92	168,60
	1	11,843	1,754	8,723	1,291	351,49	70,43
	6	3,015	0,316	1,798	0,309	66,12	28,22
	12	0,843	0,169	0,660	0,132	19,79	5,80
	24	0,077	0,002	0,064	0,009	5,64	2,20
B	1 Tag	110,380	15,188	44,141	13,317	649,59	166,41
	1	59,758	5,774	27,003	5,729	265,84	24,29
	6	4,175	1,626	1,551	0,781	17,69	7,42
	12	0,120	0,037	0,065	0,010	5,09	3,07
	24	0,022	0,007	0,010	0,004	0,17	0,18

Aus diesen Untersuchungen wird klar, daß sowohl die Anzahl als auch die Masse der Fasern rasch abgebaut wird (gute Lungenclearance). Mit einem rechnerischen Ansatz einer Kinetik 1. Ordnung ergeben sich für die Lungenclearance sogenannte Halbwertszeiten, innerhalb der entweder die Zahl oder die Masse der Fasern auf die Hälfte des Ursprungswertes abgefallen ist. Die so berechneten Halbwertszeiten in Tagen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt, wobei rechts und links vom Mittelwert jeweils 95 %ige statistische Vertrauenswerte stehen, "Statistischer Vertrauenswert von 95 %" bedeutet dabei, daß die jeweils rechts oder links vom Mittelwert stehende Halbwertszeit mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 %

auftritt.

Probe	Faserzahl > Mittel <			Faserzahl [L > 5 µm] > Mittel <			Fasermasse > Mittel <		
A	96	102	109	98	106	115	88	106	133
B	35	37	39	36	39	42	42	51	65

Ein Vergleich mit den nach dem Stand der Technik in [9] angegebenen Halbwertszeiten für KMF anderer chemischer Zusammensetzungen ist in folgender Tabelle zusammengestellt. Da mit abnehmendem Faserdurchmesser theoretisch die Halbwertszeit geringer werden muß, ist ein absoluter Vergleich der Lungenclearance nur mit Berücksichtigung des medianen Faserdurchmessers möglich. Dies ist durch den in der Tabelle angegebenen Wert - gemessene Halbwertszeit bezogen auf Medianwert des Durchmessers - erreicht. Der große Unterschied der Faserproben A und B zu den in [9] dargestellten Werten ist ersichtlich.

Faser	d <sub>F50</sub> µm	Halbwertszeit nach Faserzahl (L > 5 µm) [Tage]	Halbwertszeit/d <sub>F50</sub> (L > 5 µm) [Tage/µm]
A	1,55	106	68
B	0,6	39	65
Crokydolit	0,15	1000	6667
Glasfaser			
104/E	0,1	55	550
104/475	0,18	3500	19444
104/753	0,20	165	825
Glaswolle	0,91	272	299
Steinwolle	1,8	283	157
Keramikwolle	0,8	780	975

Aus [4] und [10] können die tatsächlich induzierten Tumorraten nach intraperitonealer Injektion entnommen werden.

Faser	Tumorraten [%]	d <sub>F50</sub>
Crokydolite	56,3 - 87,5	0,2
Chrysotil	33 - 83	0,03 - 0,11
Glasfaser 104/475	64	0,15
Basaltfaser	57	1,1
Keramikfaser	70	0,89

Die Ergebnisse zeigen eindeutig, daß künstliche und natürliche Mineralfasern mit einer hohen Halbwertszeit der Lungenclearance bei hoher Faserfeinheit (hoher Wert von Halbwertszeit/d<sub>F50</sub>) ein hohes kanzerogenes Potential besitzen. Das kanzerogene Potential ist dabei umso größer, je größer die relative, auf den Durchmesser bezogene, Halbwertszeit ist.

## Beispiel 2

Eine Faserprobe C, deren Durchmesserverteilung in Fig. 1 dargestellt ist, wurde ebenfalls nach dem Blasdüsenverfahren gemäß EP-A-279 286 mit folgender chemischer Zusammensetzung hergestellt:  
SiO<sub>2</sub> = 58,5 %; B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 11,0 %, Na<sub>2</sub>O = 9,8 %; Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 5,8 %; Eisenoxide = 0,1 %; BaO = 5,0 %;

# EP 0 399 320 A1

ZnO = 3,9 %; K<sub>2</sub>O = 2,90 %; CaO = 3,0 %.

Nach dem Mahlen ergaben sich analog zu Beispiel 1 folgende Fasermeßwerte:

Probe	Faserlänge [µm]			Faserdurchmesser [µm]			Faseranteil [%] L >5 µm D <3 µm	Volumen [µm <sup>3</sup> ]	Fasern/ing L >5 µm D <3 µm
	10 %<	50 %<	90 %<	10 %<	50 %<	90 %<			
C	1,3	5,6	31,5	0,15	0,39	0,98	52,5	21	9,4•10 <sup>6</sup>

In der nachfolgenden Tabelle ist jeweils für eine bestimmte Faserklasse die berechnete Zahl der biologisch kritischen Fasern angegeben:

Probe	Def. 1 L >3 µm D <3 µm L/D >3	Def. 2 L >3 µm D <1 µm L/D >3	Def. 3 L >3 µm D <1 µm L/D >5
C	11,475	9,734	9,734

Anschließend wurden diese Fasern wiederum in 35 Wistarratten intratracheal instilliert. Ebenso wie in Beispiel 1 wurden dann die Faserproben nach 1 Tag, 1, 6, 12 und 24 Monaten isoliert und bezüglich der Lungenclearance untersucht. Die Untersuchungsergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Probe	Zeit [Mon]	Fasern [10 <sup>6</sup> /Lunge]		Fasern [L >5 µm] [10 <sup>6</sup> /Lunge]		Fasermasse [µg]	
		Mittel	Std.	Mittel	Std.	Mittel	Std.
C	1 Tag	51,130	15,561	32,091	10,742	994,50	195,88
	1	62,712	16,027	38,820	13,177	1039,20	409,17
	6	21,698	4,264	11,778	3,920	340,88	139,14
	12	10,474	1,208	7,231	0,522	215,80	3,97
	24	7,077	2,181	5,011	1,737	200,30	29,89

Im Vergleich zu Beispiel 1 werden die Fasern in Anzahl und Masse deutlich langsamer abgebaut. So ist insbesondere die Abnahme zwischen 12 und 24 Monaten sehr gering, was wohl auf eine hohe Beständigkeit dieser Fasern aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung zurückzuführen ist.

Die aus den Daten der vorhergehenden Tabelle berechneten Halbwertszeiten ergeben sich wie folgt:

Probe	Faserzahl > Mittel <			Faserzahl [L >5 µm] > Mittel <			Fasermasse > Mittel <		
C	184	233	317	190	254	380	213	306	542

## Messung der Tumorraten

Bei den Fasern gemäß den Ausführungsbeispielen 1 und 2 wurden die Tumorraten systematisch untersucht. Zu diesem Zweck wurden die in den Ausführungsbeispielen 1 und 2 beschriebenen Faserproben A, B und C intraperitoneal in Wistarratten injiziert und die Tumorraten nach einer Zeit von 2 Jahren untersucht. Die Probenvorbereitung erfolgte durch Mahlen der Ausgangsfaserproben mittels Messer- und Kugelmühle. Die Größenverteilungen der so gewonnenen Faserproben sind aus der nachfolgenden Tabelle



ersichtlich:

Probe	Faserlänge [ $\mu\text{m}$ ]			Faserdurchmesser [ $\mu\text{m}$ ]		
	10 %<	50 %<	90 %<	10 %<	50 %<	90 %<
A1	4,1	7,7	18,0	0,88	1,67	2,57
A2	4,1	7,7	18,0	0,88	1,67	2,57
B1	1,4	4,4	14,1	0,25	0,47	0,90
B2	1,4	4,4	14,1	0,25	0,47	0,90
C1	1,2	5,5	32,1	0,14	0,38	0,99
C2	1,2	5,5	32,1	0,14	0,38	0,99

Die Faserproben wurden in Form einer Suspension in 2 ml NaCl-Lösung in verschiedenen Dosen intraperitoneal injiziert, wobei eine möglichst hohe Anzahl an kritischen Fasern mit einer Länge  $>5 \mu\text{m}$  angestrebt wurde, um die tumorerzeugende Wirkung zu verstärken. Die nach einer Versuchsdauer von 2 Jahren gemessenen Untersuchungsergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Probe	Dosis intraperitoneal		Anzahl Tiere	Tiere mit Tumoren	Tumorrare [%]
	[mg]	Faserzahl [ $L > 5 \mu\text{m}$ ] $\cdot 10^6$			
A1	1 x 20	144	48	0	0
A2	3 x 20	432	48	0	0
B1	1 x 6,7	395	48	0	0
B2	1 x 20	1180	47	0	0
C1	1 x 6,7	66	48	14	29,2
C2	1 x 20	196	48	25	52,1

Trotz der relativ geringen Zahl an kritischen Fasern ( $L > 5 \mu\text{m}$ ) zeigt sich, daß die Faser C stark kanzerogen ist, während bei den Proben A, B keine Kanzerogenität festgestellt werden konnte. Es ergibt sich, daß die in den Beispielen 1 und 2 dargestellten Ergebnisse für die Lungenclearance mit den Kanzerogenitätsergebnissen eindeutig korrelieren.

#### Messung der Säurebeständigkeit

Zur Untersuchung der chemischen Beständigkeit wurden Glasfasern der Zusammensetzung nach Beispiel 1 mit einem mittleren, elektronenmikroskopisch (REM-Messung) bestimmten Faserdurchmesser von  $0,5 \mu\text{m}$  in 37 %iger Schwefelsäure bei Raumtemperatur bzw.  $60^\circ\text{C}$  nach folgender Vorschrift behandelt:

Zunächst wurden die zu untersuchenden Glasfasern in einem Umluft-Trockenschrank bei  $110^\circ\text{C}$  bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach Abkühlung und Konditionierung in einem Exsikkator wurden 2,0 g Glasfasern exakt abgewogen, in einen 250 ml Teflon-Erlenmeyerkolben gegeben und anschließend mit der 100-fachen Gewichtsmenge 37 %iger Schwefelsäure versetzt. Sodann wurden die zu untersuchenden Proben auf die jeweilige Prüftemperatur aufgeheizt und während der Behandlungsdauer auf dieser Temperatur mit einer Abweichung von  $\pm 1^\circ\text{C}$  gehalten.

Nach dieser Aufheizung wurde die Glasfaser der Schwefelsäurelösung entnommen, in eine vorher exakt ausgewogene Glasfritte der Porosität Nr. 4 gegeben und dann mit 5 l vollentsalztem Wasser bis zur Neutralität des ablaufenden Filtrats gespült. Anschließend wurde die Glasfaserprobe 4 Stunden bei  $110^\circ\text{C}$  getrocknet und dann nach Abkühlung und Konditionierung im Exsikkator ausgewogen. In den nachstehen-

den Tabellen ist der jeweilige Gewichtsverlust in Gewichtsprozent angegeben.

a) Behandlung in 37 %iger Schwefelsäure bei Raumtemperatur

5

Gewichtsverlust nach einer Verweildauer in Stunden:

10

Verweildauer [h]	Gewichtsverlust [%]
1	3,9
2	4,0
4	7,1
8	11,8
16	16,0
24	17,1
48	19,1
72	17,8

15

20

25

b) Behandlung in 37 %iger H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> bei 60 ° C	
Verweildauer [h]	Gewichtsverlust [%]
1	20,8
2	20,4
4	22,1
8	22,8
16	24,1
24	26,4
48	22,7
72	25,8

30

35

40

#### Messung der Laugenbeständigkeit

Glasfasern der Zusammensetzung nach Beispiel 1 mit einem mittleren, elektronenmikroskopisch bestimmten Faserdurchmesser von 2,0 µm werden analog dem bei der Prüfung auf Säurebeständigkeit beschriebenen Verfahren in einer wäßrigen 0,1 N NaOH-Lösung bei Raumtemperatur bzw. 60 ° C behandelt. Der jeweilige Gewichtsverlust nach unterschiedlichen Behandlungszeiten ist in den nachstehenden Tabellen angegeben:

50

55

5

10

15

a) Behandlung in 0,1 N NaOH-Lösung bei Raumtemperatur	
Verweildauer [h]	Gewichtsverlust [%]
1	2,1
2	2,3
4	3,1
8	3,0
16	4,7
24	5,9
48	8,8
72	11,1

20

25

30

b) Behandlung in 0,1 N NaOH-Lösung bei 60 ° C	
Verweildauer [h]	Gewichtsverlust [%]
1	5,6
2	13,4
4	17,1
8	26,8
16	38,2
24	34,5
48	36,9
72	41,1

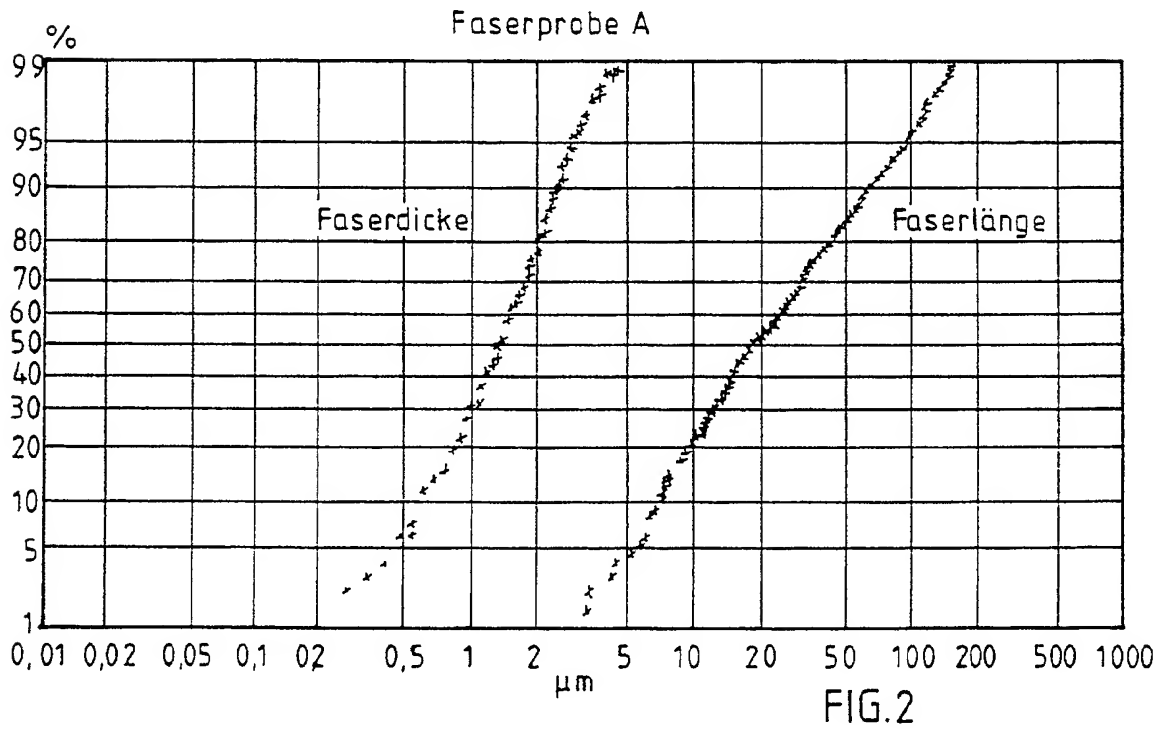
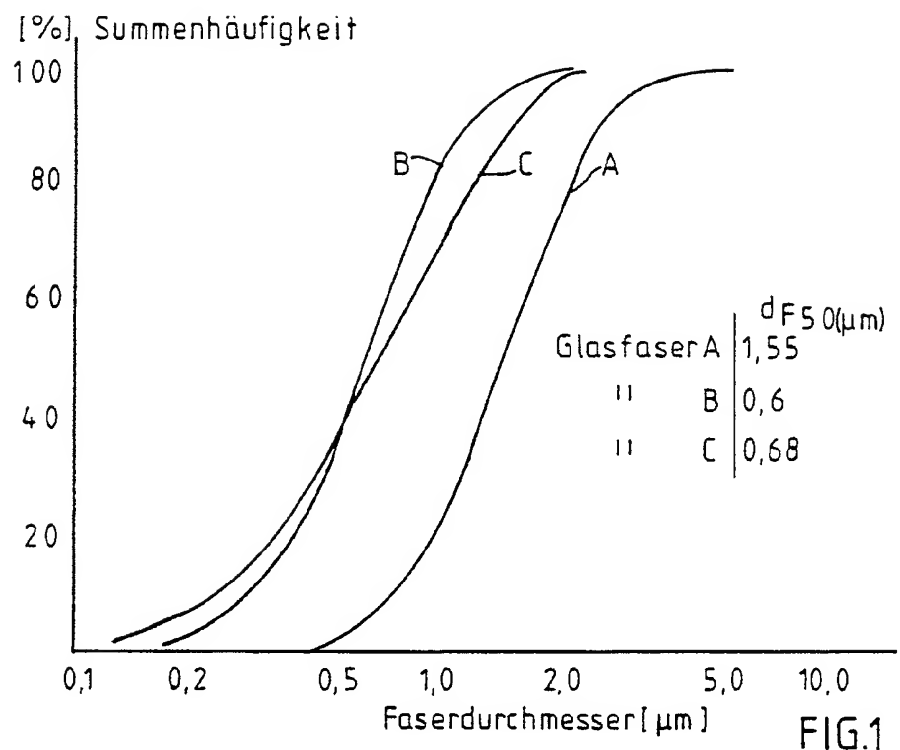
35

#### Literaturverzeichnis

- [1] Poeschel, E. und A. Köhling: Asbestersatzstoffkatalog Bd. 1, Faser- und Füllstoffe, Berlin: Bundesumweltamt 1985
- [2] WHO, International Programme of chemical safety draft environmental health criteria for man made mineral fibers, Nov. 1986
- [3] International Symposium of Man-made Mineral Fibres in the Working Environment WHO, Okt. 1986
- [4] Pott, F.: Die krebserzeugende Wirkung anorganischer Fasern im Tierexperiment - Daten und Bewertung; Umwelthygiene, Bd. 20, Institut für Umwelthygiene Düsseldorf, Jahresbericht 1987/88
- [5] WHO, Asbestos and other natural mineral fibres; Environmental health criteria 53 - Geneva: WHO 1986
- [6] IARC-Monographs: Man made mineral fibres and radon, Vol. 43 - Lyon, International Agency of Research on Cancer 1988
- [7] Leineweber, J.P.: Solubility of fibres in vitro und in vivo; Biological effects of man-made mineral fibres, Copenhagen, 1982
- [8] Davis, J.M.G.: A review of experimental evidence for the carcinogenicity of man-made vitreous fibres, Scand. J. Work Environ. Health 12, Suppl. 1 (1986) 12-17
- [9] Bellmann, B., H. Muhle et al.: Persistence of man made mineral fibres and Asbestos in rat lungs Am. Occup. Hyg. Vol. 31, 1987
- [10] Pott, F. et al.: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some other dusts in rats Exp. Pathol. 32, 129-152, 1987

## Ansprüche

1. Glasfasern mit erhöhter biologischer Verträglichkeit, dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern einen mittleren Durchmesser  $< 8 \mu\text{m}$ , vorzugsweise  $< 3 \mu\text{m}$  und einen Anteil von mehr als 10 % mit einem Durchmesser  $< 3 \mu\text{m}$ , aufweisen und daß die zur Herstellung der Fasern verwendeten Gläser folgende Verbindungen mit den in Mol-% angegebenen Anteilen enthalten:  
 $\text{SiO}_2$  55 - 70 vorzugsweise 58 - 65  
 $\text{B}_2\text{O}_3$  0 - 5 vorzugsweise 0 - 4  
 $\text{Al}_2\text{O}_3$  0 - 3 vorzugsweise 0 - 1  
 $\text{TiO}_2$  0 - 6 vorzugsweise 0 - 3  
Eisenoxide 0 - 2 vorzugsweise 0 - 1  
 $\text{MgO}$  0 - 5 vorzugsweise 1 - 4  
 $\text{CaO}$  8 - 24 vorzugsweise 12 - 20  
 $\text{Na}_2\text{O}$  10 - 20 vorzugsweise 12 - 18  
 $\text{K}_2\text{O}$  0 - 5 vorzugsweise 0,2 - 3  
Fluorid 0 - 2 vorzugsweise 0 - 1
2. Glasfasern nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen mittleren Faserdurchmesser  $< 2,0 \mu\text{m}$  und folgende zusätzliche Bedingungen für die molaren Anteile von  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CaO}$  und  $\text{Na}_2\text{O}$ :  
 $\text{Al}_2\text{O}_3 < 1 \text{ Mol-\%}$   
 $\text{B}_2\text{O}_3 < 4 \text{ Mol-\%}$   
 $\text{CaO} > 11 \text{ Mol-\%}$   
 $\text{Na}_2\text{O} > 4 \text{ Mol-\%}$
3. Glasfasern nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch einen mittleren Faserdurchmesser  $< 1,0 \mu\text{m}$  und durch Anteile von  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{BaO}$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{SrO}$ ,  $\text{ZrO}_2 < 1 \text{ Mol-\%}$ .



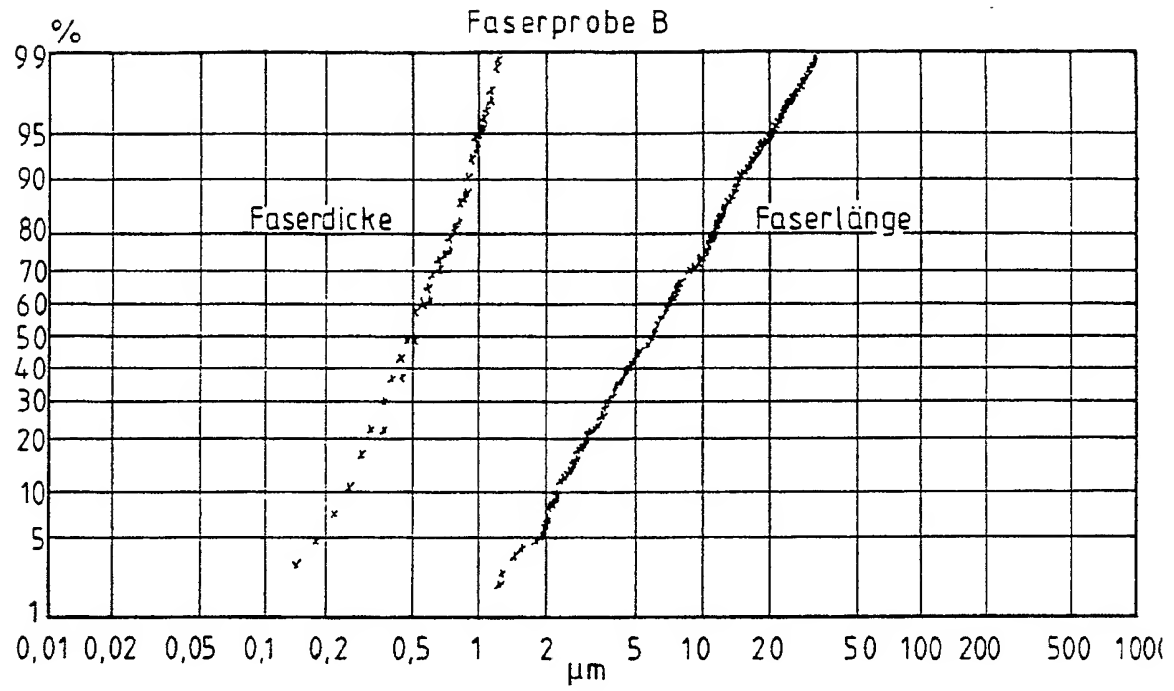


FIG. 3

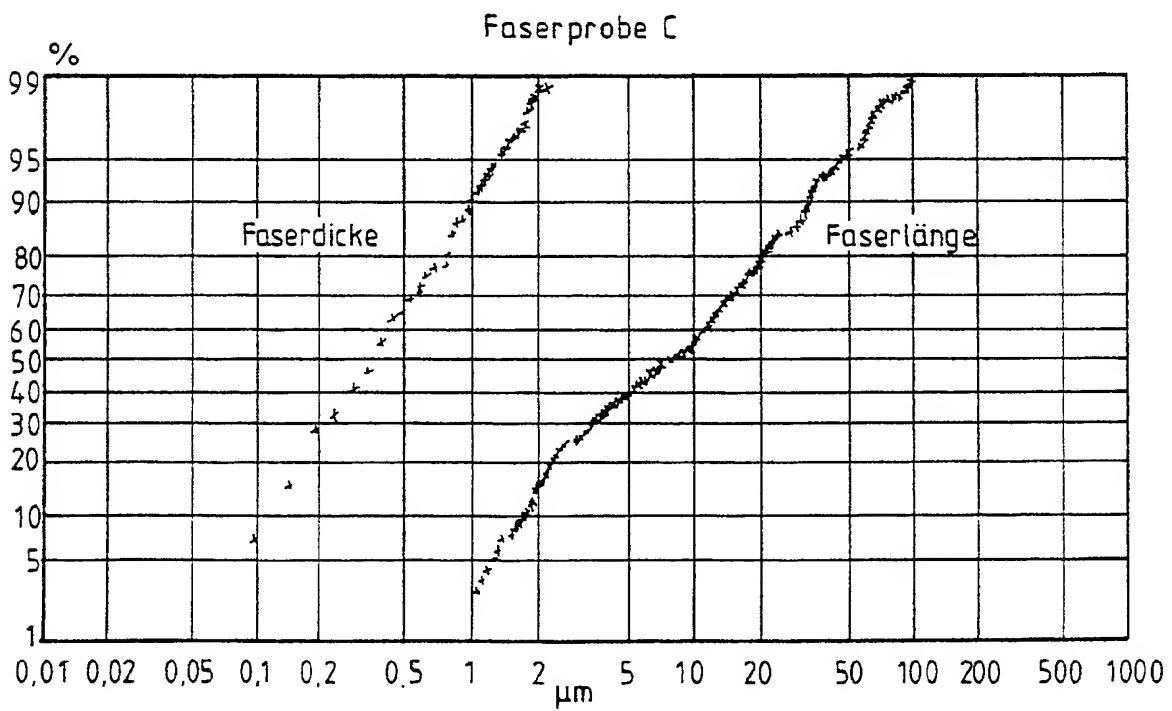


FIG. 4



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 8992

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	FR-A-1149289 (S.A. DES MANUFACTURES DES GLACES ET PRODUITS CHIMIQUES DE SAINT-GOBAIN) * Seite 1, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 2, linke Spalte, letzter Absatz *	1, 3	C03C13/00 0 C03C3/078 0
Y	WO-A-8705007 (MANVILLE CORPORATION) * Seite 5, Zeilen 1 - 19 * * Seite 9, Zeile 14 - Seite 10, Zeile 33 *	1-3	
Y	US-A-2308857 (BOWES) * Seite 1, rechte Spalte, Zeile 51 - Seite 2, linke Spalte, Zeile 54 *	1-3	
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 24, 13 Juni 1983 Columbus, Ohio, USA Seite 297; ref. no. 203276R & FI-A-63007 (OSAKYHTIO PARTEK) (31-12-1982) * Zusammenfassung *	1, 3	
Y	EP-A-0019600 (OY PARTEK) * Zusammenfassung *	1, 3	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Y	EP-A-0135449 (ISOVER SAINT-GOBAIN) * Zusammenfassung *	1, 3	C03C C03B
Y	EP-A-0091866 (ISOVER SAINT-GOBAIN) * Seite 10, Zeilen 21 - 31 *	1, 3	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 30 JULI 1990	Prüfer VAN BOMMEL L.
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patendokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			